

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 33/46

C07C 29/149



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 03129998.9

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1204104C

[22] 申请日 2003.6.6 [21] 申请号 03129998.9

[71] 专利权人 天津大学

地址 300072 天津市卫津路 92 号

[72] 发明人 冯亚青 张 宝 姚光源

审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 天津市学苑有限责任专利代理
事务所

代理人 赵尊生

权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 2, 3, 5, 6 - 四氟对甲基苄醇的制备方法

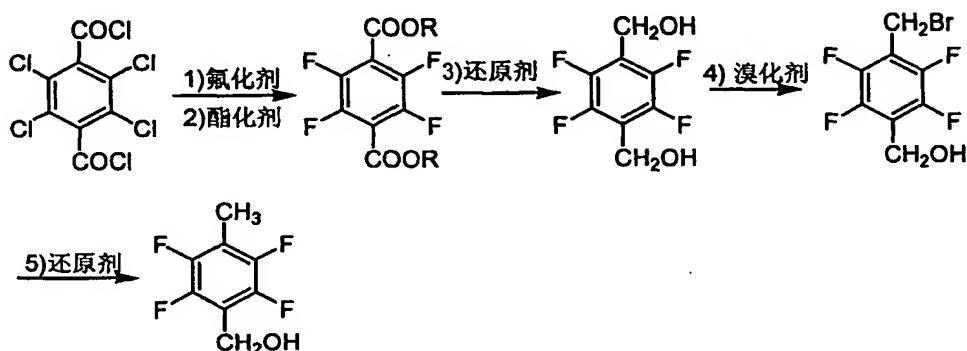
[57] 摘要

本发明公开了一种 2, 3, 5, 6 - 四氟对甲基苄醇的制备方法, 属于 2, 3, 5, 6 - 四氟对甲基苄醇制备技术。该方法以 2, 3, 5, 6 - 四氟对苯二甲酰氯为原料经氟化、酯化、还原、溴化、还原制备而成。其氟化反应氟化剂是氟化钾等, 溶剂为环丁砜等, 催化剂为杯芳烃等, 反应温度 40℃ ~ 230℃。酯化反应酯化剂为脂肪醇或芳香醇, 反应温度 20℃ ~ 120℃。酯的还原反应还原剂为硼氢化钠等, 其溶剂为环丁砜等, 反应温度 - 10℃ ~ 60℃。溴化反应的溴化剂为 HBr 酸, 溶剂为二氯甲烷, 反应温度 30℃ ~ 160℃。溴化物还原反应还原剂为镁粉等, 溶剂为脂肪醇、水、氯代物等, 反应温度 - 10℃ ~ 50℃。本发明的优点在于具有工艺简单、生产成本低、产品收率和纯度高的特点, 适用于工业化生产。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 一种 2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的制备方法, 该方法以 2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酰氯为原料经氟化、酯化、还原、溴化、还原制备而成, 其反应式如下:



式中 $R = \text{CH}_3$ 、 C_2H_5 、 C_3H_7 或 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

其特征在于:

1) 氟化反应采用的氟化剂是氟化钾或氟化钠, 溶剂为环丁砜或二甲基亚砜; 催化剂为季胺盐或杯芳烃; 用量以 1mol 的 2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酰氯为基准计算, 氟化剂用量为 6mol~20mol, 催化剂用量为 0.01mol~1mol; 1g 的 2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酸, 溶剂用量为 5mL~30mL; 反应温度为 40°C ~ 230°C , 反应时间为 1h~12h;

2) 酯化反应采用酯化剂为脂肪醇或芳香醇, 脂肪醇选自甲醇、乙醇或丙醇; 芳香醇为苄醇, 其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酰氯为基准计算, 醇用量为 2mL~40mL; 反应温度为 20°C ~ 120°C , 反应时间为 0.1h~10h;

3) 还原反应还原剂为硼氢化钠或硼氢化钾, 溶剂为环丁砜或二乙二醇二甲醚, 其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酸酯为基准计算, 还原剂用量为 0.2g~2g; 溶剂用量为 2mL~40mL; 反应温度为 -10°C ~ 60°C , 反应时间为 5h~50h;

4) 溴化反应采用 HBr 酸、溴代丁二酰亚胺或 Br_2 为溴化剂, 溶剂为苯、甲苯或二甲苯; 其用量以 1mol 的 2, 3, 5, 6-四氯对二苄醇为基准计算, 溴化剂用量为 1mol~5mol; 反应温度为 30°C ~ 160°C , 反应时间为 1h~20h;

5) 还原反应采用镁粉或锌粉为还原剂, 溶剂为甲醇或乙醇; 其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氯对溴甲基苄醇为基准计算, 还原剂用量为 0.2g~20g, 溶剂用量为 20mL~100mL; 反应温度为 -10°C ~ 50°C , 反应时间为 5h~50h。

2. 按权利要求 1 所述的 2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的制备方法, 其特征在于: 氟化反应的温度为 100°C ~ 200°C , 氟化过程的催化剂用量为 0.05mol~0.5mol; 酯化反应温

度为 50℃~100℃；溴化反应温度为 50℃~100℃。

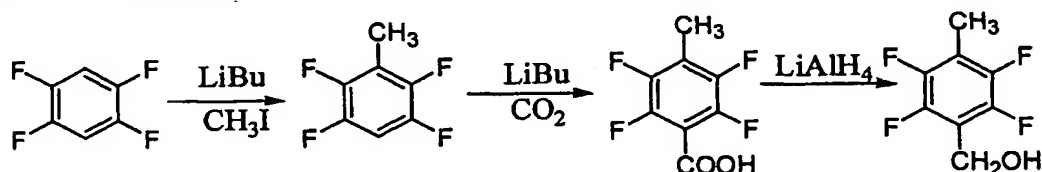
2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的制备方法

技术领域

本发明是关于2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的新的制备方法。属于2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇制备技术。

背景技术

2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇, 是重要的农药中间体, 用于制备拟除虫菊酯类农药等。文献报道的合成路线是由2, 3, 5, 6-四氟苯为原料经过甲基化、羧基化、还原的合成方法, 具体路线如下:

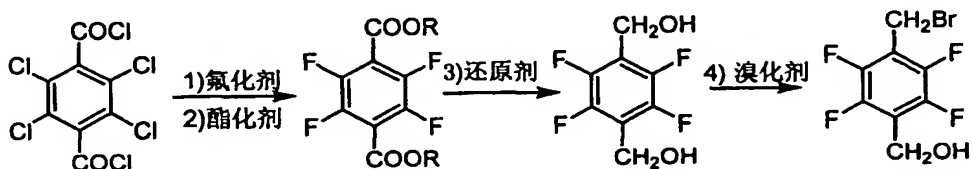


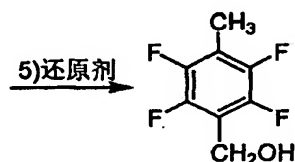
该路线所用的原料2, 3, 5, 6-四氟苯及合成中所用的试剂如碘甲烷, 氢化铝锂价格昂贵, 不适合于工业化生产; 而且反应条件要求较苛刻, 如甲基化中需要在低温-45℃下操作, 羧基化则需要使用高压, 使得2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇总收率很低(只有1%)(GB2127013, 1984-04-04)。

发明内容

本发明的目的在于提供一种2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的制备方法, 该方法具有工艺简单、生产成本低、产品收率和纯度高的特点。

本发明是通过下述技术方案加以实现的。以2, 3, 5, 6-四氯对苯二甲酰氯为原料经氟化、酯化、还原、溴化、还原制备而成。反应式如下:





上式中 $R=CH_3$ 、 C_2H_5 、 C_3H_7 或 $C_6H_5CH_2$

其特征在于：

1、氟化反应采用的氟化剂是氟化钾或氟化钠，溶剂为环丁砜或二甲基亚砜。催化剂为季胺盐或杯芳烃。其用量以 1mol 的 2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酰氯为基准计算，氟化剂用量为 6mol~20mol，催化剂用量为 0.01 mol~1mol；1g 的 2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酰氯，需溶剂用量为 5mL~30mL；反应温度为 40°C ~ 230°C ，反应时间为 1h~12h。

2、酯化反应采用酯化剂为脂肪醇或芳香醇，脂肪醇选自甲醇、乙醇或丙醇；芳香醇为苄醇，其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酰氯为基准计算，醇用量为 2mL~40mL；反应温度为 20°C ~ 120°C ，反应时间为 0.1h~10h。

3、还原反应采用硼氢化钠或硼氢化钾为还原剂，溶剂为环丁砜或二乙二醇二甲醚，其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酸酯为基准计算，还原剂用量为 0.2g~2g；溶剂用量为 2mL~40mL；反应温度为 -10°C ~ 60°C ，反应时间为 5h~50h。

4、溴化反应采用 HBr 酸、溴代丁二酰亚胺 (BNS) 或 Br_2 为溴化剂，溶剂为苯、甲苯或二甲苯。其用量以 1mol 的 2, 3, 5, 6-四氟对二苄醇为基准计算，溴化剂用量为 1mol~15mol。反应温度为 30°C ~ 160°C ，反应时间为 1h~20h。

5、还原反应采用镁粉或锌粉为还原剂，溶剂为甲醇或乙醇，其用量以 1g 的 2, 3, 5, 6-四氟对溴甲基苄醇为基准计算，还原剂用量为 0.1g~20g，溶剂用量为 20mL~100mL；反应温度为 -10°C ~ 50°C ，反应时间为 5h~50h。

上述的氟化反应的温度为 100°C ~ 200°C ，氟化过程的催化剂用量为 0.05mol~0.5mol；酯化反应温度为 50°C ~ 100°C ；溴化反应温度为 50°C ~ 120°C 。

本发明同现有的合成路线相比，它的积极性在于：原料来源方便，价格便宜，总收率大于 40%，因此生产成本低，又由于过程操作简便可靠，条件易控，因此，能确保产品质量，产品纯度高。

具体实施方式

实例 1

2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酸甲酯的制备

将 10g 无水氟化钾粉末、100mL 环丁砜、8.75g 四氯对苯二甲酰氯、1g 杯芳烃催化剂，充分混合后加入反应器中，升温至 220℃，在此温度下反应 2h 后降温至 20℃ 以下，加入 100mL 无水甲醇，在 60℃ 反应 6h。将酯化产物抽滤，除去氟化钾及无机盐。滤液除溶剂后加入约 50mL 的水中，析出沉淀，抽滤、水洗、烘干，得产物 6.43g，收率 93.87%。产品熔点：72℃~74℃，液相色谱分析产品纯度为 97.01%。

气-质联用分析, MS: m/e(相对丰度, %), 266[M, 40], 235 [M-OCH₃, 100], 247[M-F, 2]。

IR 分析: 1726.4 cm⁻¹, 1485.3cm⁻¹, 1217.2cm⁻¹。

实例 2

2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲醇的制备

将 1.90g 硼氢化钠溶于 30mL 二乙二醇二甲醚中，慢慢加入溶于 10mL 二乙二醇二甲醚中的 5.00g 由实例 1 得到的四氟对苯二甲酸二甲酯，保持温度低于 10℃，反应 12h。用二氯甲烷萃取，降温至 0℃，酸洗、碱洗，回收溶剂后，得 2.76g 产品，熔点为 122℃~124℃，收率为 70.0%。产品经气-质联用鉴定。

MS: m/e (相对丰度, %) 210[M, 100], 209[M-H, 25], 193[M-OH, 2], 189[M-F-2H, 50], 163[M-CH₂OH-OH+H, 90], 145[M-CH₂OH-F-OH+2H, 75]。

实例 3

2, 3, 5, 6-四氟对溴甲基苄醇的制备

1g (4.8mmol) 由实例 2 得到的 2, 3, 5, 6-四氟对二苄醇加入到 5mL 中，加入 48% 的 HBr 酸 10g (47mmol)，10mL 苯。反应混合物在 65℃~70℃ 加热搅拌 2h。反应混合物冷却后分离出上层甲苯层。甲苯用无水硫酸镁干燥后旋转蒸发回收甲苯得淡黄色固体 0.7g，收率 54%。经气-质联用鉴定，液相分析纯度为 94%。

分出甲苯后的水层用乙醚 (2×10mL) 萃取，乙醚蒸出后得到 0.5g 原料，循环再用。按原料消耗计算总收率接近 100%。

实例 4

2, 3, 5, 6-四氟对甲基苄醇的制备

将 1.4g 由实例 3 得到的 2, 3, 5, 6-四氟对溴甲基苄醇溶于 40mL 甲醇中，外冰浴冷却，加入 2.8g 镁粉 (51.3mmol) 搅拌 2h，室温下搅拌 14h。倒入 20mL 水中，加入盐酸酸化，再用乙醚萃取，蒸出乙醚得到黄色固体产品 0.7g，收率 70%。液相分析纯度 97%。

MS: m/e (相对丰度, %), 194 (M, 97), 173 (M-F-2H, 100), 163 (M-CH₂OH,

25), 145 (M-F-CH₂OH+H, 80)。

实例 5

2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲酸乙酯的制备

将 15g 无水氟化钾粉末、100mL 二甲基亚砷、8.75g 四氯对苯二甲酰氯、1.5g 十六烷基溴化铵季铵盐催化剂, 充分混合后加入反应器中, 升温至 200℃, 在此温度下反应 4h 后降温至 20℃以下, 加入 80mL 无水乙醇, 在 60℃ 反应 4h。将酯化产物抽滤, 滤液除溶剂后加入约 50mL 的水中, 析出沉淀, 抽滤、水洗、烘干, 得产物 5.80g, 收率 81.0%。产品熔点: 72℃~74℃, 液相色谱分析产品纯度为 97.00%。

实例 6

2, 3, 5, 6-四氟对苯二甲醇的制备

称取 2.0g 硼氢化钾 溶于 15mL 环丁砜中, 慢慢的加入溶于 15mL 环丁砜中 5.00g 四氟对苯二甲酸二乙酯溶液, 保持温度小于 10℃, 反应 24h。用二氯甲烷萃取, 降温至 0℃, 酸洗、碱洗, 回收溶剂后, 得 3.07g 产品, 熔点为 122℃~124℃, 收率为 78.0%。

实例 7

2, 3, 4, 5-四氟对溴甲基苄醇的制备

1g 的 2, 3, 5, 6-四氟对二苄醇被加入到 5mL 中, 慢慢加入 3mL Br₂ 溶液, 然后加入 10mL 苯。反应混合物在 45℃~50℃加热搅拌 3 个小时。反应混合物冷却后分出上层甲苯层。甲苯用无水硫酸镁干燥后旋转蒸发回收甲苯得淡黄色固体 0.7g, 收率 54%., 经气-质联用鉴定, 液相分析纯度为 94%。分出甲苯后的水层用乙醚 (2×10mL) 萃取, 乙醚蒸出后得到 0.5g 原料。循环再用, 按原料消耗计总收率接近 100%。

实例 8

2, 3, 4, 5-四氟对甲基苄醇的制备

将 1.4g 由实例 7 得到的 2, 3, 5, 6-四氟对溴甲基苄醇溶于 40mL 甲醇中, 将反应器放入冰浴中, 加入 2.8g 锌粉搅拌 2h, 室温下搅拌 14h。倒入 20mL 水中, 加入盐酸酸化, 再用乙醚萃取, 蒸出乙醚得到黄色固体产品 0.7g, 收率 70%。液相分析纯度 95%。

MS: m/e (相对丰度, %), 194 (M, 97), 173 (M-F-2H, 100), 163 (M-CH₂OH, 25), 145 (M-F-CH₂OH+H, 80)。